

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(51)

Int. Cl. 2:

C 07 D 213-72

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 213-71

C 07 D 513-04



DT 25 16 025 A1

(10)

Offenlegungsschrift 25 16 025

(21)

Aktenzeichen: P 25 16 025.2

(22)

Anmeldetag: 12. 4. 75

(43)

Offenlegungstag: 6. 11. 75

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

17. 4. 74 Großbritannien 16836-74

(54)

Bezeichnung: Neue Pyridinderivate, ihre Herstellung und Verwendung

(71)

Anmelder: A. Christiaens S.A., Brüssel

(74)

Vertreter: Schönwald, K., Dr.-Ing.; Meyer, Th., Dr.-Ing.; Eishold, K.W., Dr.-Ing.; Fues, J.F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Kreisler, A. von, Dipl.-Chem.; Keller, J.C., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 5000 Köln u. 6232 Bad Soden

(72)

Erfinder: Delarge, Jacques E., Dolembreux; Lapierre, Charles L., Prof., Tongeren; Georges, Andre H., Ottignies (Belgien)

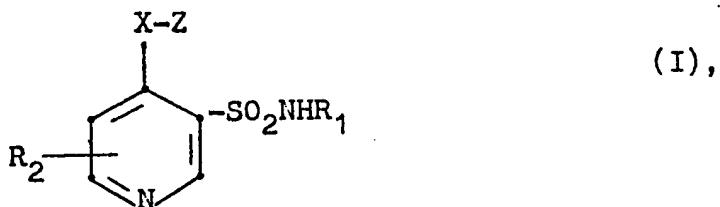
DEUTSCHE PATENT- UND MARKENOFFICE

A. Christiaens S.A., Brüssel/Belgien

Neue Pyridinderivate, ihre Herstellung und Verwendung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Pyridinderivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung.

Die erfindungsgemäßen Pyridinabkömmlinge entsprechen der allgemeinen Formel I:



in welcher

X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thio-Gruppe bedeutet,

R₁ eine Gruppe der Formel II:



in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R₃ ein C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel III:



darstellt, wobei R₄ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z einen C₁-C₄-Alkyl-, Methylfuryl- oder Pyridylrest oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitro-Gruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest darstellt,

gegebenenfalls mit folgenden Einschränkungen:

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, können Z, R₁, R₂, R₃ und R₄ unbeschränkt den obigen Bedeutungen entsprechen;

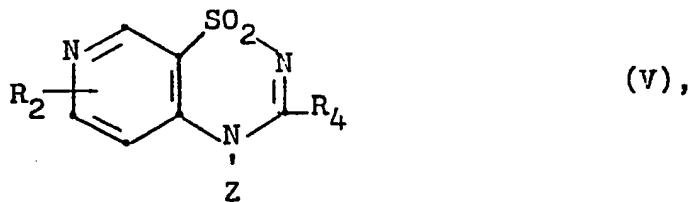
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann Z ausschließlich ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, kann Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein, und R₁ außer den erwähnten Bedeutungen eine Gruppe der Formel (IV):



in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeuten;

- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann R₁ außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten.

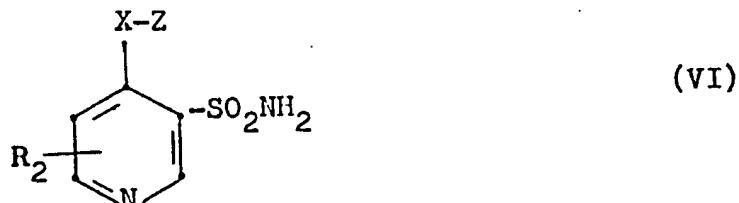
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher X eine Iminogruppe, Z einen Phenylrest und R₁ eine Gruppe der Formel III bedeuten, sind durch Ringschließung erhaltene Verbindungen der Formel V:



Die Erfindung betrifft ebenfalls Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und V.

Erstes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher R₁ eine R₃NHCA-Gruppe mit der weiter oben angegebenen Bedeutung darstellt, erfolgt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VI:



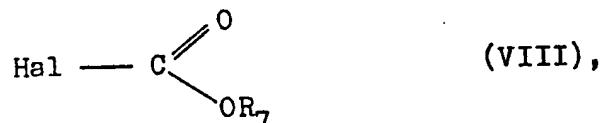
mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Formel VII:



in welchen Formeln Z, R₂, R₃ und A eine der angeführten Bedeutungen besitzen.

Zweites Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher R₁ eine wie oben beschriebene R₃NHCO-Gruppe darstellt, in der R₃ einer der angegebenen Bedeutungen entspricht, erfolgt durch die Umsetzung einer Verbindung der obigen Formel VI mit einem Alkylhalogenoformiat der Formel VIII:



in welcher R₇ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Hal ein Halogenatom bedeuten, und mit einem Amin der Formel IX:

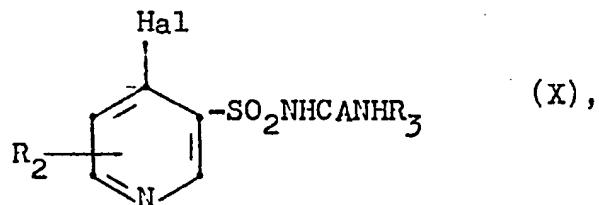


in welcher R₃ eine der angegebenen Bedeutungen besitzt.

Drittes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher R₁ eine wie oben beschriebene R₃NHCA-Gruppe und X eine Imino- oder Alkyliminogruppe bedeuten, erfolgt durch

Umsetzung einer Verbindung der Formel X:



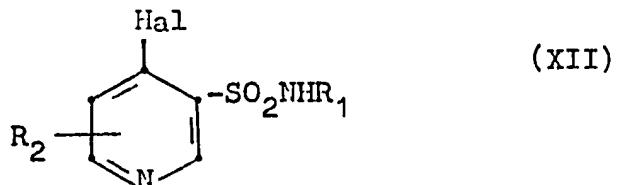
in welcher Hal, R₂ und R₃ eine der angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Amin der Formel XI:



in welcher R₈ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und Z eine der angeführten Bedeutungen besitzt.

Viertes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher Z einen gegebenenfalls wie oben substituierten Phenylrest, X eine Thio- oder Oxygruppe und R₁ ein Wasserstoffatom, eine R₃NHCA-, eine R₄CO- oder R₅CO-Gruppe der angegebenen Bedeutung darstellen, erfolgt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XII:



mit einem Phenolat oder Thiophenolat der Formel XIII:



in welchen Formeln Hal, R₁, R₂, X und Z eine der angeführten Bedeutungen besitzen.

Fünftes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher R₁ eine R₄CO- oder R₅CO-Gruppe bedeutet, oder einer Verbindung der Formel V, erfolgt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit einem Anhydrid einer Alkan-carbonsäure XIV:

5
 $(R_4\text{-CO})_2\text{O}$ oder $(R_5\text{-CO})_2\text{O}$

2516025
(XIV)

oder mit einem Alkansäurechlorid der Formel XV:

$R_4\text{COCl}$ oder $R_5\text{COCl}$ (XV).

Sechstes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher X, Z und R_2 eine der angeführten Bedeutungen besitzen und R_1 eine $R_3\text{NHCO}$ -Gruppe darstellt, erfolgt durch Erhitzen einer Verbindung der Formel I, in welcher R_1 eine $R_3\text{NHCS}$ -Gruppe darstellt, in einer wässrig-alkoholischer Natriumkarbonatlösung in Gegenwart eines Überschusses von HgO .

Siebentes Verfahren

Die N-Oxide der Verbindungen der Formel I erhält man mit den Verfahren 1 bis 6, wenn als Ausgangsprodukt das entsprechende N-Oxid des angeführten Pyridinabkömmlings verwandt wird.

Achtes Verfahren

Die Herstellung eines N-Oxids einer Verbindung der Formel I kann durch die Reaktion der entsprechenden Verbindung der Formel I mit Metachloroperoxybenzoësäure erfolgen.

Die in dem 1. und 6. Verfahren als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der Formel VI können nach dem 4. Verfahren, oder durch Umsetzung eines aliphatischen Amins mit einem 4-Halogeno-pyridino-sulfonamid gemäß dem dritten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßigen Verbindungen der Formeln I und V besitzen interessante entzündungshemmende und diurese-fördernde Eigenschaften.

Diese Eigenschaften wurden durch folgende Versuche festgestellt und verglichen.

1. Entzündungshemmende Eigenschaften

Die zu untersuchenden Verbindungen werden den Versuchstieren (Ratten) in der Form von frisch zubereiteten Lösungen oder Suspensionen oral eingegeben.

Eine Stunde nach dieser Verabreichung wird Carrageneextrakt, ein bekanntes Entzündungen hervorruendes Mittel, in Form einer Lösung oder Suspension in das Fußsohlengewebe der rechten Hinterpfote der Versuchstiere eingespritzt, zum Beispiel unter dem Volumen von 0,05 ml einer 1 Gewichtsprozent Carragheen und 0,9 Gewichtsprozent Kochsalz enthaltenden wässerigen Lösung.

4 Stunden nach der Injektion wird plethysmographisch das Ausmaß der Schwellung festgestellt und in Funktion des Volumens der unbehandelten linken Hinterpfote in Prozent ausgedrückt.

Der entzündungshemmende Effekt der Verbindungen wird als Inhibitionsrate (in Prozent) im Vergleich mit einer Gruppe un behandelter Tiere ausgedrückt.

2. Diuresefördernde Eigenschaften

Jede der gleichen Behandlung unterworfenen Versuchsgruppe, deren Zusammensetzung dem Zufall überlassen bleibt, besteht aus 3 Ratten mit einem Körpergewicht von 250 bis 300 g.

Die zu untersuchenden Verbindungen werden den Versuchstieren in Form einer wässrigen, 0,45 % Methylzellulose enthaltenden Lösung oder Suspension stomachal eingeflößt. Die Vergleichstiere erhalten die gleiche Menge destilliertes Wasser, und sämtlichen Versuchstieren werden gleichzeitig durch subkutane Injektion 25 ml/kg physiologische Kochsalzlösung verabreicht.

Die jeweils aus 3 identisch behandelten Ratten bestehenden Versuchsgruppen werden in getrennten Käfigen gehalten und ihr Urin während 4 Stunden gesammelt.

Die diuresefördernde Wirkung ergibt sich aus der Volumenzunahme des Urins gegenüber desselben der Kontrolltiere; in der folgenden Tabelle wird die Diurese in ml/kg Körpergewicht ausgedrückt.

Diese Tabelle gibt desweitern die Inhibitionsrate für akute Ödeme (in Prozent) einer Reihe erfindungsgemäßer Verbindungen an.

T a b e l l e I

| V e r b i n d u n g | | Pharmakologische Eigenschaften | |
|---------------------|----------|--------------------------------|------------------------|
| Kode-Nummer | Beispiel | Diurese (mg/kg) | Inhibitionsrate (%) |
| C 2129 | 11 | 30,3 | 23,2 |
| JDL 181 | 77 | 14,8 | 21,6 |
| 344 | 1 | 66,9 | 82,4 |
| 346 | 11 * | 15,3 | 53,6 |
| 355 | 2 | 57,0 | 48,8 |
| 356 | 22 | 54,7 | 80,8 |
| 357 | 24 | 11,2 | 52,0 |
| 358 | 5 | 17,9 | 57,3 |
| 360 | 6 | 5,2 | 33,6 |
| 361 | 7 | 9,6 | 56,8 |
| 362 | 8 | 8,1 | 37,6 |
| 363 | 14 | 40,1 | 63,2 |
| 364 | 3 | 37,7 | 58,4 |
| 365 | 10 | 8,7 | 43,2 |
| 366 | 9 | 11,1 | 56,0 |
| 367 | 23 | 11,1 | 80,0 |
| 368 | 4 | 6,1 | 57,0 |
| 375 | 36 | 80,5 | 46,4 |
| 378 | 19 | 84,0 | 74,4 |
| 379 | 34 | 76,5 | 63,2 |
| 383 | 18 | 57,8 | 55,2 |
| 384 | 85 | 12,8 | 66,4 |
| 385 | 86 | 17,6 | 45,6 |
| 386 | 20 | 80,5 | 80,8 |
| 387 | 35 | 80,9 | 76,8 |
| 388 | 38 | 37,0 | 66,4 |
| 389 | 39 | 73,3 | 64,0 |
| 390 | 40 | 16,9 | 47,2 |
| 391 | 41 | 9,6 | 74,4 |
| 402 | 27 | 65,4 | 76,8 |
| 403 | 28 | 74,9 | 76,8 |
| 404 | 29 | 43,1 | 76,8 |

~~8~~
2516025

| Kode-Nummer | Beispiel | Düresse | Inhibitionsrate |
|-------------|----------|---------|-----------------|
| JDL 413 | 37 | 92,5 | 76,8 |
| 414 | 21 | 82,9 | 75,2 |
| 415 | 47 | 47,0 | 75,2 |
| 416 | 48 | 52,8 | 85,6 |
| 417 | 49 | 58,3 | 72,8 |
| 420 | 26 | 65,0 | 52,8 |
| 421 | 30 | 72,0 | 88,8 |
| 422 | 31 | 56,7 | 46,4 |
| 423 | 50 | 68,7 | 64,0 |
| 424 | 51 | 21,0 | 50,4 |
| 425 | 52 | 37,7 | 42,4 |
| 426 | 53 | 22,0 | 73,6 |
| 427 | 32 | 11,4 | 53,6 |
| 428 | 33 | 15,6 | 17,6 |
| 463 | 70 | 76,1 | 73,6 |
| 464 | 71 | 81,6 | 76,8 |
| 465 | 58 | 76,7 | 71,2 |
| 466 | 59 | 70,7 | 68,0 |
| 467 | 55 | 65,8 | 69,6 |
| 468 | 56 | 77,2 | 72,0 |
| 469 | 67 | 46,9 | 60,8 |
| 470 | 68 | 74,9 | 83,2 |
| 471 | 78 | 37,7 | 70,4 |
| 472 | 79 | 69,6 | 54,4 |
| 473 | 62 | 24,0 | 41,6 |
| 474 | 63 | 33,3 | - |
| 475 | 60 | 34,3 | 79,2 |
| 476 | 61 | 42,1 | 92,0 |
| 477 | 44 | 43,6 | 61,6 |
| 478 | 45 | 29,7 | 29,6 |
| 479 | 46 | 44,3 | 45,6 |
| 480 | 12 | 26,4 | 65,6 |
| 482 | 14 | 25,3 | - |
| 483 | 83 | 12,4 | - |
| 484 | 82 | 9,0 | 13,6 |
| 485 | 80 | 51,3 | 15,2 |
| 486 | 76 | 3,6 | 16,8 |

509845 / 1034

-9-

2516025

| Kode-Nummer | Beispiel | Diurese | Inhibitionsrate |
|-------------|----------|---------|-----------------|
| JDL 487 | 75 | 10,5 | 20,8 |
| 488 | 74 | 16,4 | 24,8 |
| 491 | 84 | 25,1 | 88,0 |
| 492 | 15 | 14,9 | 88,8 |
| 493 | 66 | 50,7 | 59,2 |
| 494 | 69 | 75,9 | 85,6 |
| 495 | 57 | 76,3 | 66,2 |
| 496 | 54 | 72,1 | 70,4 |
| 501 | | 35,9 | 39,2 |
| 502 | 16 | 43,8 | 1,6 |
| 503 | 43 | 48,9 | 71,2 |
| 504 | 64 | 17,2 | 43,0 |
| 505 | 65 | 56,3 | 68,0 |
| 506 | 81 | 13,5 | - |
| 509 | 25 | 106,4 | - |
| 510 | 16 * | 92,5 | - |
| 511 | 72 | 66,4 | 72,0 |
| 512 | 73 | 65,9 | 78,7 |

* = N-Oxid

Die Erfindung betrifft infolgedessen ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen, welche neben einem üblichen Trägerstoff als Aktivsubstanz eine oder mehrere Verbindungen der Formel I oder V, der N-Oxide oder der Basen- oder Säureadditionssalze derselben enthalten.

Die erfindungsgemäßigen Verbindungen können in Form von Dragées, Tabletten, Kapseln oder Stuhlzäpfchen mit täglichen Dosen zwischen 50 und 300 mg Aktivsubstanz verabreicht werden.

Die Herstellung der Verbindungen der Formeln I und V wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

B e i s p i e l 1

Herstellung von 3-Butylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenyl-aminopyridin

(Formel I: Z = 1-chlorophenyl; R₁ = CONHC₄H₉; R₂=H; X=NH)

A. Nach dem ersten Verfahren

3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenyl-aminopyridin (0,02 Mol) wird in Gegenwart von 1 bis 2 ml Triäthylamin mit n-Butylisocyanat (0,025 Mol) durch zehnstündiges Erhitzen zwischen 85 und 95°C umgesetzt. Der Rückstand wird alsdann in 30 ml Alkohol und NaOH 2N aufgenommen, mit Hilfe von Essigsäure angesäuert und mit einem Überschuß Wasser verdünnt, worauf ein Produkt ausfällt. Das Gemisch wird während einer Stunde in einer 3:1 Wasser-Alkoholmischung mit einer 5prozentigen Natriumbikarbonatlösung behandelt, gefiltert und angesäuert, wobei die oben angegebene Verbindung ausfällt.

B. Nach dem zweiten Verfahren

In Azeton wird während 2 Stunden das Gemisch von Äthylchloroformiat (0,06 Mol), 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenyl-aminopyridin (0,05 Mol) und Kaliumkarbonat (8,5 g) unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach destillativer Entfernung des Azetons wird der Rückstand in einen Überschuß Wasser gegossen und dieses mit Salzsäure angesäuert. Das ausfällende Produkt wird in Äther extrahiert und die ätherische Lösung wird eingedampft und destilliert, der Rückstand in 10 ml Diäthoxyäthan oder Propylenglykol, welches Butylamin (0,02 Mol) enthält, gelöst, diese Lösung während 15 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und alsdann mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Essigsäure angesäuert. Das ausgefällte Produkt wird mit Natriumkarbonat behandelt und wie im Teil A beschrieben abgetrennt.

C. Nach dem dritten Verfahren

3-Butylcarbamylsulfonamido-4-chloropyridin (0,01 Mol), Metachloroanilin (0,0125 Mol) und Kupferpuder werden intim gemischt und sorgfältig erwärmt, bis die Temperatur spontan ansteigt. Die Reaktionsmischung wird alsdann abgekühlt und das erhaltene Produkt wie in Teil A beschrieben gereinigt und abgetrennt.

Die im Titel genannte Verbindung wird nach den drei Verfahren in der Form von weißen Kristallen erhalten;
Schmelzpunkt: 139-140°C.

M
B e i s p i e l 2

Herstellung von 3-Propylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoro-methyl)-phenylaminopyridin

(Formel I: Z = Trifluoromethylphenyl; R₁ = CONHC₃H₇; R₂ = H und X = NH)

Bei Verwendung der entsprechenden Ausgangssubstanzen und Anwendung der in den Teilen A und C des Beispiels 1 beschriebenen Verfahrensweisen erhält man die obige Verbindung in der Form von weißen Kristallen; Schmelzpunkt: 166-168°C.

B e i s p i e l 3

Herstellung von 3-Cyclohexylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin

(Formel I: Z = Trifluoromethylphenyl; R₁ = CONHC₆H₁₁; R₂ = H und X = NH)

Diese Verbindung wird erhalten, wenn die entsprechenden Ausgangssubstanzen nach der Verfahrensweise des Teils A oder C des Beispiels 1 umgesetzt werden; weiße Kristalle; Schmelzpunkt: 126-128°C.

B e i s p i e l 4

Herstellung von 3-Phenylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin

(Formel I: Z = Trifluoromethylphenyl; R₁ = CONH-; R₂ = H und X = NH)

Wird gemäß dem in Teil A des Beispiels 1 beschriebenen Verfahren in Form von weißen Kristallen erhalten; Schmelzpunkt: 180-182°C.

B e i s p i e l 5

Herstellung von 3-Propionylsulfonamido-4-(N-methyl-anilino)-pyridin

(Formel I: Z = Phenyl; R₁ = COC₂H₅; R₂ = H; X = N-CH₃)

Gemäß dem fünften Verfahren wird die Mischung von 3-Sulfonamide-4-(N-methylanilino)-pyridin (0,01 Mol),

R
Propionylchlorid oder -anhydrid (10 ml) und Pyridin (10 ml) während 12 Stunden umgesetzt.

Die Reaktionsmischung wird alsdann in einen Überschuss von 10prozentigem NaOH gegossen, gegebenenfalls gefiltert und mit Essigsäure angesäuert; das ausgefällte Produkt wird in einer 3:1 Mischung Wasser-Alkohol in 100 ml Natriumbikarbonat (5 %) gelöst, die Lösung abgefiltert und das Filtrat angesäuert, worauf die gewünschte Verbindung in Form von gelblich-weißen Kristallen ausfällt;
Schmelzpunkt: 247°C.

B e i s p i e l 6

Herstellung von 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenoxy-pyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; R₁ = R₂ = H und X = O)

Gemäß dem vierten Verfahren wird das Gemisch von 3-Sulfonamido-4-chloropyridin (0,02 Mol), Natrium-metachlorophenolat (0,04 Mol) und Metachlorophenol (0,02 Mol) während ungefähr 30 Minuten zwischen 160 und 180°C gehalten, die Reaktionsmischung in 100 ml Alkohol aufgenommen, mit Essigsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Das im Titel genannte Produkt fällt in Form von weißen Kristallen aus;
Schmelzpunkt: 161-163°C.

B e i s p i e l 7

Herstellung von 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxy-pyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; R₁=R₂=H und X = S).

Gemäß dem vierten Verfahren wird die Mischung von 3-Sulfonamido-4-chloropyridin (0,02 Mol) und Natrium-metachlorothiophenolat (0,03 Mol) während 1 Stunde bei Siedehitze gehalten, mit überschüssigem Wasser verdünnt und mit Essigsäure angesäuert, worauf die gewünschte Verbindung als weiße Kristalle ausfällt; Schmelzpunkt: 150-152°C.

B e i s p i e l 8

Herstellung von 3-Azetylsulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxy-pyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; R₁ = COCH₃; R₂ = H und X = S)

A. Nach dem fünften Verfahren

Nach drei Stunden Kontakt von 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxyppyridin (5 g) mit Pyridin (25 ml) und Essigsäureanhydrid (25 ml) wird die Reaktionsmischung in einen Überschuß von 10prozentigem Natriumhydroxyd gegossen, wenn nötig gefiltert und mit Essigsäure angesäuert. Das ausfällende Produkt wird in einer 3:1 Mischung Wasser-Alkohol in 200 ml NaHCO_3 (5 %) gelöst und mit Hilfe von Essigsäure gefällt.

B. Nach dem vierten Verfahren

3-Azetylsulfonamido-4-chloropyridin (0,01 Mol) und Natrium-metachlorothiophenolat (0,01 Mol) werden eine Stunde in absolutem Äthylalkohol (100 ml) auf Rückflußtemperatur erhitzt und nach destillativer Entfernung von 50 ml Äthanol wird das Gemisch mit überschüssigem Wasser verdünnt und das ausfällende Produkt wie in Teil A beschrieben gereinigt und isoliert.

Die weiße Titelverbindung besitzt einen Schmelzpunkt von 229-230°C.

B e i s p i e l 9

Herstellung von 3-Butylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxyppyridin

(Formel I: Z = Chlorophenyl; $R_1 = \text{CONHC}_4\text{H}_9$; $R_2 = \text{H}$; X = S)

A. Diese Verbindung wird gemäß der Verfahrensweise des Teils A des Beispiels 1 erhalten, wenn als Ausgangssubstanz das 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxyppyridin verwandt wird.

B. Diese Verbindung erhält man desweitern nach der Verfahrensweise 4 mit Natrium-metachlorothiophenolat, wobei als Lösungsmittel absoluter Äthylalkohol verwandt wird.

Das in beiden Fällen erhaltene weiße Produkt besitzt einen Schmelzpunkt von 195-197°C.

B e i s p i e l 10

Herstellung von 3-Propylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenoxyppyridin

(Formel I: Z = Chlorophenyl; $R_1 = \text{CONHC}_3\text{H}_7$; $R_2 = \text{H}$; X = O)

Gemäß dem ersten Verfahren werden 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenoxy-pyridin (0,01 Mol), Propylisocyanat (0,0125 Mol) und 0,5 bis 1 ml Triethylamin intim gemischt, 4 Stunden zwischen 85 und 95°C erhitzt, in 50 ml Alkohol, welche einige ml NaOH 2N enthalten, aufgenommen, erwärmt bis alle festen Produkte gelöst sind und mit Essigsäure angesäuert. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wird das ausgefällte Produkt wie weiter oben beschrieben mit einer Natriumbikarbonatlösung behandelt und als weiße Kristalle isoliert, deren Schmelzpunkt bei 177-179°C liegt.

B e i s p i e l 11

Herstellung von 3-Benzoylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylpyridin und von 3-Phenyl-4-metatrifluoromethyl-4H-pyridino [4,3-e] -1,2,4-thiadiazin-1,1-dioxid
 (Formeln I und V: Z = Trifluoromethylphenyl; R₁ = CO-;
 R₂ = H; R₄ = Phenyl und X = NH)

A. Nach 24stündigem Kontakt von 3-Sulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin (0,01 Mol), Benzoylchlorid (0,030 Mol) und wasserfreiem Pyridin (20 ml) wird die Reaktionsmischung in 10prozentiges Natriumhydroxid gegossen, wobei die zweite, zyklische Titelverbindung (Schmelzpunkt 290°C) ausfällt. Die nach Abfiltrieren erhaltene Lösung wird mit Essigsäure neutralisiert, wobei die erste Titelverbindung als rohes Produkt ausfällt, in einer wässrigen Natriumbikarbonatlösung unter Röhren von der überschüssigen Benzoesäure befreit, in einer wässrig-alkoholischen NaHCO₃-Lösung gelöst, gefiltert und das Filtrat mit Essigsäure neutralisiert wird. Die erste Titelverbindung besitzt als reine Substanz einen Schmelzpunkt von 249°C und kann durch Behandlung mit einem wasserentziehenden Agenten wie Essigsäureanhydrid in die zweite Titelverbindung umgesetzt werden.

B. Die Mischung von 4-Chloro-3-benzoylsulfonamido-pyridin (0,01 Mol), Meta-trifluoromethyl-anilin (0,01 Mol)

A-

und einer kleinen Menge Kupferpulver wird bis auf ungefähr 80°C erhitzt, worauf die Temperatur spontan ansteigt. Nach 10 Minuten zwischen 80°C und 100°C wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und deren pH-Wert auf 5 eingestellt. Das ausfällende Produkt wird wie in Teil A behandelt, um die erste und/oder die zweite Titelverbindung zu erhalten.

B e i s p i e l 12

Herstellung von 3-Allyl-thiocarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; R₁ = Allylthiocarbamyl; R₂ = H und X = NH)

0,01 Mol des Natriumsalzes des 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridins wird in einer Mischung aus gleichen Teilen Wasser und Dioxan gelöst, worauf 0,02 Mol Allyl-isothiocyanate langsam zugegeben wird. Unter Rühren wird dieses Gemisch während einer Stunde bei 50°C gehalten, mit 250 ml Wasser verdünnt und angesäuert. Das ausgefällte Rohprodukt wird in einer wässrig-alkoholischen Natriumbikarbonatlösung durch Zugabe von Essigsäure als reine Substanz mit einem Schmelzpunkt von 175-177°C erhalten.

B e i s p i e l 13

Herstellung von 3-Allylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; R₁ = Allylcarbamyl; R₂ = H und X = NH)

Gemäß dem sechsten Verfahren wird 0,01 Mol 3-Allylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridin in 100 ml Wasser, welche 5 g Natriumkarbonat enthalten, gelöst und, nach Zugabe von 10 g HgO, auf Rückflußtemperatur erhitzt, bis der Schwefel in Form von HgS eliminiert ist. Nach Abfiltrieren wird das Filtrat auf einen pH-Wert von 4-5 justiert. Das ausgefällte Produkt wird durch Behandlung mit Natriumbikarbonat und Essigsäure gereinigt. Schmelzpunkt: 161-163°C.

B e i s p i e l 14

Herstellung von 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-isopropyl-phenylaminopyridin (Formel I: Z = Isopropyl; R₁ = Isopropylcarbamyl; R₂ = H und X = NH)

Diese Verbindung kann gemäß einer der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweisen A, B oder C aus den entsprechenden Ausgangssubstanzen gewonnen werden.

Bei Anwendung des Verfahrens 1C werden die Reagenzien bevorzugt auf 120°C erhitzt, wozu ein geschlossener Reaktor verwendet wird. Auch kann als Zwischenlösungsmittel unter anderem Propylenglykol verwendet werden. Schmelzpunkt: 193°C.

B e i s p i e l 15

Herstellung von 3-Methylcarbamylsulfonamido-4-methylfurylaminopyridin (Formel I: Z = Methylfuryl; R₁ = Methylcarbamyl; R₂ = H und X = NH)

Bei Anwendung der Verfahrensweisen 1A und 1C wird diese Verbindung mit guten Ausbeuten erhalten. Schmelzpunkt: 208-209°C.

B e i s p i e l 16

Herstellung von 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin - N-Oxid
(Formel I: Z = Methylphenyl; R₁ = Isopropylcarbamyl; X=NH)

A. Nach dem siebenten Verfahren

Zuerst wird 4-Chlorosulfonamidopyridin-N-oxid (Schmelzpunkt 217-219°C) auf bekannte Art und Weise mit Toluidin kondensiert; 0,01 Mol des Natriumsalzes des 3-Sulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin-N-Oxids wird dann mit 0,011 Mol Isopropylisocyanat während 60 Minuten bei ungefähr 40°C in 50 ml einer Lösung aus gleichen Teilen Wasser und Dioxan umgesetzt. Nach Verdünnung mit 250 ml Wasser wird der pH-Wert bei 4-5 geregelt. Das ausgefällte Rohprodukt wird durch eine schon beschriebene Behandlung mit Natriumbikarbonat in wässrig-alkoholischer Lösung (3:1) und Ausfällung mit Hilfe von Essigsäure gereinigt.

B. Nach dem achten Verfahren

Zu der Lösung von 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin (0,01 Mol) in CHCl₃ (150 ml) wird unter Rühren Metachlorperoxybenzoësäure (0,01 Mol) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung mehrere

Stunden abgekühlt. Nach destillativer Entfernung des CHCl₃ wird der Rückstand in Äther aufgenommen und das unlösliche Rohprodukt durch eine schon beschriebene Behandlung mit Natriumbikarbonat gereinigt. Schmelzpunkt: 158°C.

B e i s p i e l 17

Herstellung von 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylamino-5-methylpyridin Schmelzpunkt: 182°C

(Formel I: Z = Chlorophenyl; R₁ = Äthylcarbamyl: R₂ = Methyl und X = NH)

Zur Herstellung dieser Verbindung kann man nach einem der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren vorgehen, wobei jedoch die Verfahrensweise 1A bevorzugt wird, für welche als Ausgangssubstanzen 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylamino-5-methylpyridin (Schmelzpunkt 251°C) und Äthylisocyanat eingesetzt werden.

B e i s p i e l e 18 - 92

Die hierunter aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach den beschriebenen Verfahren hergestellt. Mit Ausnahme der Verbindungen der Beispiele 64 und 65 handelt es sich um Produkte, die in der Form von weißen Kristallen anfallen. Die aufgeführten Verbindungen sind beschränkt wasserlöslich, besitzen eine größere Löslichkeit in Alkohol und Azeton und sind gut löslich in den konzentrierten mineralischen Säuren und, mit Ausnahme der Verbindung des Beispiels 11, in den Basen.

| Bei- spiel Nr. | Kode- Nummer: JDL | V e r b i n d u n g der F o r m e 1 I | Z | R ₁ | R ₂ | X | Schnellz- punkt (°C) |
|----------------------|-------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|----------------|------------------|----------------------------|
| 18 | 383 | 3-Propylcarbamylsulfonamido- 4-N-methylanilinopyridin | Phenyl | Propyl- carbamyl | H | NCH ₃ | 105-107 |
| 19 | 378 | 3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin | Trifluoro- methyl- phenyl | Methyl- carbamyl | H | NH | 189-191 |
| 20 | 386 | 3-Aethylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin | Trifluoro- methyl- phenyl | Aethyl- carbamyl | H | NH | 164-165 |
| 21 | 414 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin | Trifluoro- methyl- phenyl | Iso- propyl- carbamyl | H | NH | 177 |
| 22 | 356 | 3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin | Trifluoro- methyl- phenyl | Butyl- carbamyl | H | NH | 150-152 |
| 23 | 367 | 3-t-Butylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin | Trifluoro- methyl- phenyl | Tertio- butyl- carbamyl | H | NH | 168-170 |
| 24 | 357 | 3-p-Chlorophenylcarbamyl- sulfonamido-4-(3'-trifluoro- methyl)-phenylaminopyridin | Trifluoro- methyl- phenyl | p-Chloro- phenyl- carbamyl | H | NH | 208-210 |
| 25 | 509 | 3-Aethylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin-N-Oxid | Trifluoro- methyl- phenyl | Aethyl- carbamyl | H | NH | 163 |
| 26 | 420 | 3-Aethylthiocarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin | Trifluoro- methyl- phenyl | Aethyl- thio- carbamyl | H | NH | 178-180 |
| 27 | 402 | 3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(2'-chloro)-phenylemino- pyridin | Chloro- phenyl | Methyl- carbamyl | H | NH | 192 |

509845 / 1034

2516025

2516025

| Beispiel-Nr. | Kodenummer: JDL | V e r b i n d u n g e r F o r m e l I | Z | R ₁ | R ₂ | X | Schmelzpunkt (°C) |
|--------------|-----------------|--|--------------|-----------------------|----------------|----|-------------------|
| 28 | 403 | 3-Athylcarbamylsulfonamido-4-(2'-chloro)-phenylamino-pyridin | Chlorophenyl | Aethyl-carbamyl | H | NH | 176-178 |
| 29 | 404 | 3-Propylcarbamyl-sulfonamido-4-(2'-chloro)-phenylamino-pyridin | Chlorophenyl | Propyl-carbamyl | H | NH | 151-152 |
| 30 | 421 | 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(2'-chloro)-phenylaminopyridin | Chlorophenyl | Iso-propyl-carbamyl | H | NH | 144 |
| 31 | 422 | 3-Butylcarbamylsulfonamido-4-(2'-chloro)-phenylamino-pyridin | Chlorophenyl | Butyl-carbamyl | H | NH | 116 |
| 32 | 427 | 3-t-Butylcarbamylsulfonamido-4-(2'-chloro)-phenylaminopyridin | Chlorophenyl | Tertio-butyl-carbamyl | H | NH | 185 |
| 33 | 428 | 3-Cyclohexylcarbamylsulfonamido-4-(2'-chloro)-phenylaminopyridin | Chlorophenyl | Cyclo-hexyl-carbamyl | H | NH | 137 |
| 34 | 379 | 3-Methylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylamino-pyridin | Chlorophenyl | Methyl-carbamyl | H | NH | 174-176 |
| 35 | 387 | 3-Athylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylamino-pyridin | Chlorophenyl | Aethyl-carbamyl | H | NH | 163-165 |
| 36 | 375 | 3-Propylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylamino-pyridin | Chlorophenyl | Propyl-carbamyl | H | NH | 176 |

509845 / 1034

- 25 -
2516025

Bei-
spiel
Nr.

Kode-
Nummer:
JDL

V e r b i n d u n g
der F o r m e l I

| | | Z | R ₁ | R ₂ | X | Schmelz- punkt (°C) |
|----|-----|--|-------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 37 | 413 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Iso- propyl- carbamyl | H NH | 179 |
| 38 | 388 | 3-t-Butylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Tertiob- utyl- carbamyl | H NH | 172-173 |
| 39 | 389 | 3-Cyclohexylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Cyclo- hexyl- carbamyl | H NH | 125 |
| 40 | 390 | 3-Phenylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-chloro)-phenylamino- pyridin | Chloro- phenyl | Phenyl- carbamyl | H NH | 214 |
| 41 | 391 | 3-p-Chlorophenylcarbamyl- sulfonamido-4-(3'-chloro)- phenylaminopyridin | Chloro- phenyl | p-Chloro- phenyl- carbamyl | H NH | 213-215 |
| 42 | 501 | 3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-chloro)-phenylamino- 5-methylpyridin | Chloro- phenyl | Methyl- carbamyl | CH ₃ NH | 189 |
| 43 | 503 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- amino-5-methylpyridin | Chloro- phenyl | Iso- propyl- carbamyl | CH ₃ NH | 174 |
| 44 | 477 | 3-Methylthiocarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Methyl- thio- carbamyl | H NH | 194-196 |
| 45 | 478 | 3-Aethylthiocarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Aethyl- thio- carbamyl | H NH | 195-196 |
| 46 | 479 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Isopropyl- thio- carbamyl | H NH | 189-191 |

509845 / 1034

2516025

| Bei- spiel Nr. | Kode- Nummer: JDL | V e r b i n d u n g der F o r m e l I | Z | R ₁ | R ₂ | X | Schmelz- punkt (°C) |
|----------------------|-------------------------|--|-------------------|-------------------------------|----------------|----|---------------------------|
| 47 | 415 | 3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(4'-chloro)-phenylamino- pyridin | Chloro- phenyl | Methyl- carbamyl | H | NH | 180 |
| 48 | 416 | 3-Aethylcarbamylsulfonamido- 4-(4'-chloro)-phenylamino- pyridin | Chloro- phenyl | Aethyl- carbamyl | H | NH | 201 |
| 49 | 417 | 3-Propylcarbamylsulfon- amido-4-(4'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Propyl- carbamyl | H | NH | 168-170 |
| 50 | 423 | 3-Isopropylcarbamylsulfonamido- 4-(4'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Isopropyl- carbamyl | H | NH | 143 |
| 51 | 424 | 3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-(4'-chloro)-phenylamino- pyridin | Chloro- phenyl | Butyl- carbamyl | H | NH | 170-172 |
| 52 | 425 | 3-t-Butylcarbamylsulfon- amido-4-(4'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Tertio- butyl- carbamyl | H | NH | 118 |
| 53 | 426 | 3-Cyclohexylcarbamylsulfon- amido-4-(4'-chloro)-phenyl- aminopyridin | Chloro- phenyl | Cyclo- hexyl- carbamyl | H | NH | 178 |
| 54 | 496 | 3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-bromo)-phenylamino- pyridin | Bromo- phenyl | Methyl- carbamyl | H | NH | 187 |
| 55 | 467 | 3-Aethylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-bromo)-phenylamino- pyridin | Bromo- phenyl | Aethyl- carbamyl | H | NH | 165-167 |
| 56 | 468 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-bromo)-phenyl- aminopyridin | Bromo- phenyl | Iso- propyl- carbamyl | H | NH | 157-159 |

509845 / 1034

Bei-
spiel
Nr.
Kode-
Nummer:
JDL

| | | V e r b i n d u n g der F o r m e l I | Z | R ₁ | R ₂ | X | Schmelz- punkt (°C) |
|----|-----|--|--------------------------|-----------------------------|----------------|----|------------------------|
| 57 | 495 | 3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-fluoro)-phenylamino- pyridin | Fluoro- phenyl | Methyl- carbamyl | H | NH | 170-172 |
| 58 | 465 | 3-Athylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-fluoro)-phenylamino- pyridin | Fluoro- phenyl | Athyl- carbamyl | H | NH | 158-160 |
| 59 | 466 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-fluoro)-phenyl- aminopyridin | Fluoro- phenyl | Iso- propyl- carbamyl | H | NH | 163-165 |
| 60 | 475 | 3-Athylcarbamylsulfonamido- 4-(3', 4'-dichloro)-phenyl- aminopyridin | Di- chloro- phenyl | Athyl- carbamyl | H | NH | 166-168 |
| 61 | 476 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3', 4'-dichloro)- phenylaminopyridin | Di- chloro- phenyl | Iso- propyl- carbamyl | H | NH | 123-125 |
| 62 | 473 | 3-Athylcarbamylsulfonamido- 4-(3', 5'-dichloro)-phenyl- aminopyridin | Di- chloro- phenyl | Athyl- carbamyl | H | NH | 165-167 |
| 63 | 474 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3', 5'-dichloro)- phenylaminopyridin | Di- chloro- phenyl | Iso- propyl- carbamyl | H | NH | 124-126 |
| 64 | 504 | 3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-nitro)-phenylamino- pyridin | Nitro- phenyl | Methyl- carbamyl | H | NH | 173 - gelb |
| 65 | 505 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-nitro)-phenyl- aminopyridin | Nitro- phenyl | Iso- propyl- carbamyl | H | NH | 166 - gelb |
| 66 | 493 | 3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-methoxy)-phenylamino- pyridin | Methoxy- phenyl | Methyl- carbamyl | H | NH | 177 |

509845 / 1034

-23-

251
160
025

| Nummer: JDL | Bindung der Formel I | Z | R ₁ | R ₂ | X | Schmelz- punkt (°C) |
|----------------|---|-------------------------------|---------------------|----------------|----|---------------------------|
| 7 469 | 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methoxy)-phenylamino-pyridin | Methoxy-phenyl | Äthyl-carbamyl | H | NH | 99-101 |
| 7 470 | 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methoxy)-phenylaminopyridin | Methoxy-phenyl | Iso-propyl-carbamyl | H | NH | 144-146 |
| 69 494 | 3-Methylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylamino-pyridin | Methyl-phenyl | Methyl-carbamyl | H | NH | 174 |
| 70 463 | 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylamino-pyridin | Methyl-phenyl | Äthyl-carbamyl | H | NH | 151-153 |
| 71 464 | 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin | Methyl-phenyl | Iso-propyl-carbamyl | H | NH | 163-164 |
| 72 511 | 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-äthyl)-phenylamino-pyridin | Äthyl-phenyl | Äthyl-carbamyl | H | NH | 165 |
| 73 512 | 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-äthyl)-phenylaminopyridin | Äthyl-phenyl | Iso-propyl-carbamyl | H | NH | 145 |
| 74 488 | 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl 4'-chloro)-phenylaminopyridin | Trifluoro-methyl-chlorophenyl | Äthyl-carbamyl | H | NH | 172 |
| 75 487 | 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl 4'-chloro)-phenylamino-pyridin | Trifluoro-methyl-chlorophenyl | Iso-propyl-carbamyl | H | NH | 178 |

- 2 -
2516025

| Bei- spiel Nr. | Kode- Nummer: JDL | V e r b i n d u n g e der F o r m e l I | Z | R ₁ | R ₂ | X | Schmelz- punkt (°C) |
|----------------------|-------------------------|--|--|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| 76 | 486 | 3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl-4'- chloro)-phenylaminopyridin | Trifluoro- methyl-chloro- phenyl | Butyl- carbamyl | H | NH | 128 |
| 77 | 181 | 3-Sulfonamido-4-methyl- furylaminopyridin | Methyl- propyl | H | H | NH | 160-162 |
| 78 | 471 | 3-Athylcarbamylsulfonamido- 4-methylfurylaminopyridin | Methyl- furyl | Athyl- carbamyl | H | NH | 183-184 |
| 79 | 472 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-methylfurylaminopyridin | Methyl- furyl | Iso- propyl- carbamyl | H | NH | 147-148 |
| 80 | 485 | 3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-methylfuryl-aminopyridin | Methyl- furyl | Butyl- carbamyl | H | NH | 159 |
| 81 | 506 | 3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-pyridylamino)-pyridin | Pyril- dyl | Methyl- carbamyl | H | NH | 249 |
| 82 | 484 | 3-Sulfonamido-4-diethyl- aminopyridin | Athyl | H | NC ₂ H ₅ | 171 | 24 |
| 83 | 483 | 3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-diethylaminopyridin | Athyl | Isopropyl- carbamyl | H | NC ₂ H ₅ | 102 |
| 84 | 491 | 3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-isopropylaminopyridin | Iso- propyl | Butyl- carbamyl | H | NH | 161 |
| 85 | 384 | 3-Propylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-thio- phenoxypyridin | Chloro- phenyl | Propyl- carbamyl | H | S | 174-176 |
| 86 | 385 | 3-t-Butylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-thio- phenoxypyridin | Chloro- phenyl | Tertio- butyl- carbamyl | H | S | 128 |
| 87 | 528 | 3-Sulfonamido-4-metatri- fluoromethyl-thiophenoxy- pyridin | m-Trifluoro- methylphenyl | H | H | S | 165 |

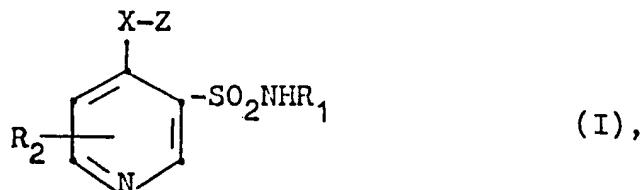
-25-

| Bei- spiel- Nr. | Kode- Nummer: JDL | V e r b i n d u n g der F o r m e l I | Z | R ₁ | R ₂ | X | Schmelz- punkt (°C) |
|-----------------------|-------------------------|---|-----------------------------------|------------------------------|----------------|---|---------------------------|
| 88 | 529 | 3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-metatrifluoromethyl- thiophenoxypyridin | m-Trifluo- romethyl- phenyl | Butyl- carb- amyl | H | S | 167-168 |
| 89 | 530 | 3-Cyclohexylcarbamyl- sulfonamido-4-meta- trifluoromethyl-thio- phenoxypyridin | m-Trifluo- romethyl- phenyl | Cyclo- hexyl- carbamyl | H | S | 183-185 |
| 90 | 531 | 3-p-Chlorobenzoyl- sulfonamido-4-met- trifluoromethyl-thio- phenoxypyridin | m-Trifluo- romethyl- phenyl | p-Chloro- -benzoyl | H | S | 203-205 |
| 91 | 532 | 3-Propionylsulfonamido- 4-metatrifluoromethyl-thio- phenoxypyridin | m-Trifluo- romethyl- phenyl | Pro- pi- nyl | H | S | 169-171 |
| 92 | 1 2539 | 3-Sulfonamido-4-(2- amino)-thiophenoxy- pyridin - Hydrochlorid | Amino- phenyl | H | H | S | 238-240 |

- Patent-
ansprüche -

P a t e n t a n s p r ü c h e

(1) Neue Pyridinderivate der allgemeinen Formel I:



in welcher

X eine Imino-, C_1-C_4 -Alkylimino-, Oxy- oder Thio-Gruppe bedeutet,

R_1 eine Gruppe der Formel II:



in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R_3 ein C_1-C_4 -Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel III:



darstellt, wobei R_4 einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet,

R_2 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z einen C_1-C_4 -Alkyl-, Methylfuryl- oder Pyridylrest oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C_1-C_4 -Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitro-Gruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest darstellt,

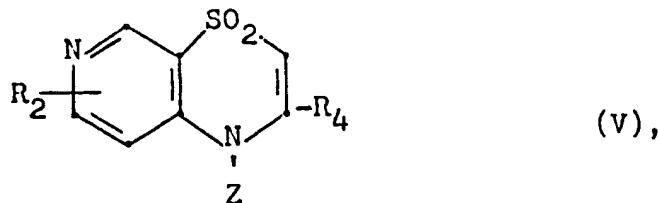
wobei zu beachten ist, daß:

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unbeschränkt den obigen Bedeutungen entsprechen können;

97

- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, Z ausschließlich ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein, und R₁ außer den genannten Bedeutungen eine Gruppe der Formel IV: $R_5\text{CO}$ (IV), in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeuten kann;
- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, R₁ außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten kann;
- sowie die N-Oxide der Verbindungen der Formel I und die Basen- und Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

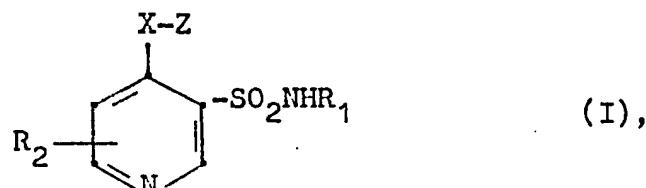
2. Neue Pyridinderivate der allgemeinen Formel V:



in welcher Z einen Phenylrest, R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und R₄ einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitro-Gruppen oder einen oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest darstellen, sowie die Basen- und Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

3. 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin- N-Oxid.
4. 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin- N-Oxid.

5. 3-Methylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin.
6. 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin.
7. 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridin.
8. 3-Methylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin.
9. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben einem üblichen Trägerstoff mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als Aktivsubstanz enthält.
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I:



in welcher

X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thio-Gruppe bedeutet,

R₁ eine Gruppe der Formel II:



in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R₃ ein C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel III:



darstellt, wobei R₄ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z einen C₁-C₄-Alkyl-, Methylfuryl- oder Pyridylrest oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitro-Gruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest darstellt,

mit den weiteren Bedingungen, daß

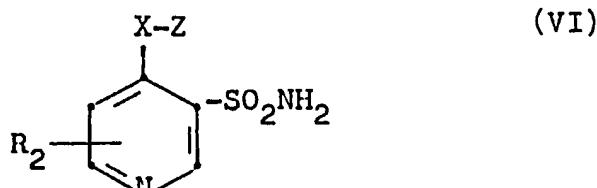
- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R₁, R₂, R₃ und R₄ unbeschränkt den obigen Bedeutungen entsprechen können;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, Z ausschließlich ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein, und R₁ außer den genannten Bedeutungen eine Gruppe der Formel IV:



in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeuten kann;

- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, R₁ außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten kann,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI:

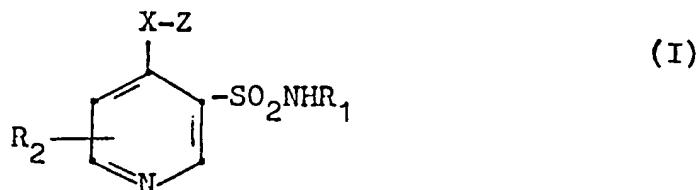


oder ein N-Oxid einer solchen Verbindung mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Formel VII:



in welchen Formeln Z, R₂, R₃ und A eine der angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I:



oder eines N-Oxids dieser Verbindung, in welcher X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thiogruppe bedeutet,

R₁ eine Gruppe der Formel R₃NHCO darstellt, wobei R₃ ein C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel R₄CO, in welcher R₄ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet,

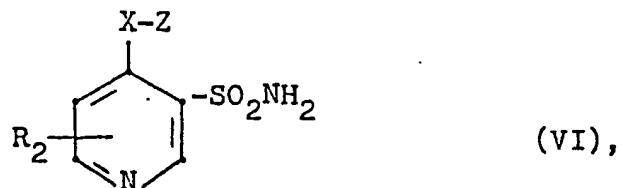
R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest bedeuten,

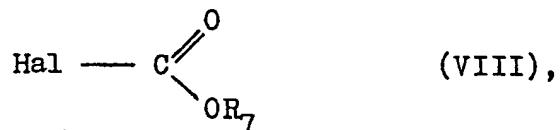
wobei zu beachten ist, daß

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R₁, R₂, R₃ und R₄ unbeschränkt den obigen Bedeutungen entsprechen;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, Z ausschließlich ein wie oben beschriebener Phenylrest sein kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein kann, und R₁ außer den genannten Bedeutungen eine Gruppe der Formel R₅CO, in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten kann;

- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, R₁ außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel R₅CO bedeuten kann,
 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI:



in welcher X, Z, R₂ und R₃ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder ein N-Oxid einer solcher Verbindung, mit einem Alkylhalogenformiat der Formel VIII:

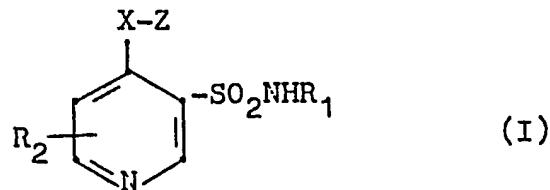


in welcher R₇ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Hal ein Halogenatom bedeuten, und einem Amin der Formel IX:



in welcher R₃ eine der angegebenen Bedeutungen besitzt, umgesetzt.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:



oder eines N-Oxids einer solchen Verbindung, in welcher X eine Imino- oder C₁-C₄-Alkyliminogruppe bedeutet, R₁ eine Gruppe der Formel R₃NHCA (II), in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R₃ einen C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellen, R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4

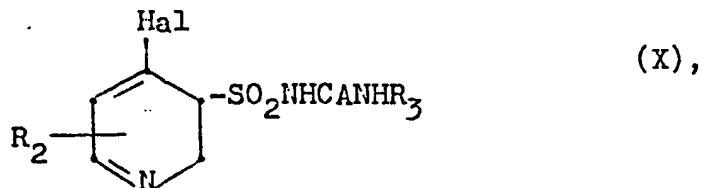
32

Kohlenstoffatomen und

Z einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder
einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-
Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen
oder durch ein oder mehrere Halogenatome substituier-
ten Phenylrest,

mit den weiteren Bedingungen, daß

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R₁, R₂, R₃ und
R₄ unbeschränkt die obigen Bedeutungen haben können;
- 2) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkyl-
rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenen-
falls wie oben substituierter Phenylrest sein kann, und
R₁ außer den genannten Bedeutungen eine Gruppe der For-
mel R₅CO, in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder ein
Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein kann, dar-
stellen kann,
- 3) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest
ist, R₁ außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoff-
atom oder eine Gruppe der obigen Formel IV sein kann,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel
X:



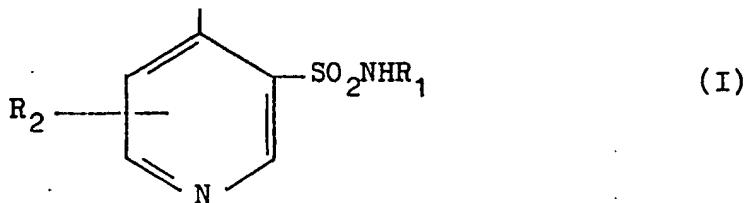
in welcher Hal ein Halogenatom darstellt und R₂ und R₃
eine der genannten Bedeutungen haben, oder ein N-Oxid
einer solchen Verbindung, mit einem Amin der Formel



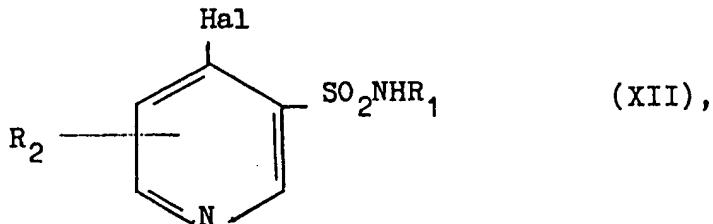
in welcher R₈ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest
mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und Z eine der
genannten Bedeutungen besitzt, umsetzt.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:

X - Z



oder eines N-Oxids einer solchen Verbindung, in welcher X eine Oxy- oder Thiogruppe bedeutet,
 R_1 eine Gruppe der Formel $R_3\text{NHCA}$, in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt und R_3 ein $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel $R_4\text{CO}$ (III), wobei R_4 ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist, oder eine Gruppe der Formel $R_5\text{CO}$ (IV), in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und
Z einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl-, Alkoxy, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen oder durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest bedeuten,
wobei R_1 außerdem ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten kann,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XII:

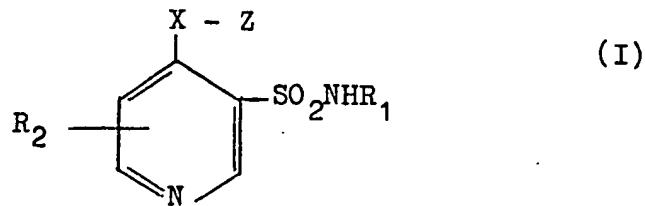


in welcher Hal ein Halogenatom darstellt und R_1 sowie R_2 die angegebenen Bedeutungen besitzen, oder ein N-Oxid einer derartigen Verbindung, mit einem Phenolat oder Thiophenolat der Formel XIII:

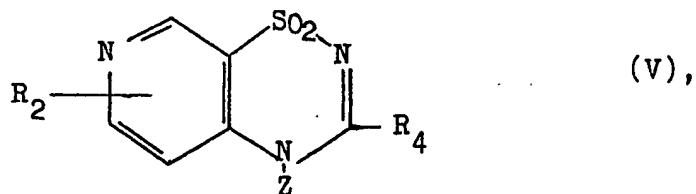
$\text{Na} - \text{X} - \text{Z}$ (XIII),

in welcher X und Z eine der angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:



oder eines N-Oxids einer derartigen Verbindung, oder einer Verbindung der Formel V:



in welcher

X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thiogruppe darstellt,

R₁ eine Gruppe der Formel R₄CO (III) bedeutet, in welcher R₄ ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist, oder eine Gruppe der Formel R₅CO (IV), in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

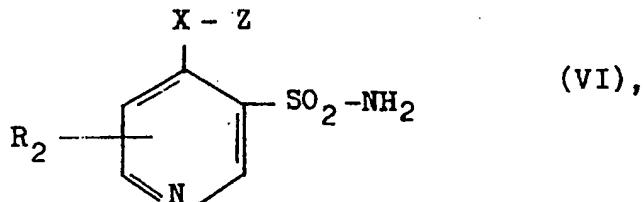
Z ein C₁-C₄-Alkylrest oder ein gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierter Phenylrest ist,

wobei desweitern zu beachten ist, daß

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ die angegebenen Bedeutungen besitzen können;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe bedeutet, Z nur einen wie oben beschriebenen Phenylrest bedeuten kann;

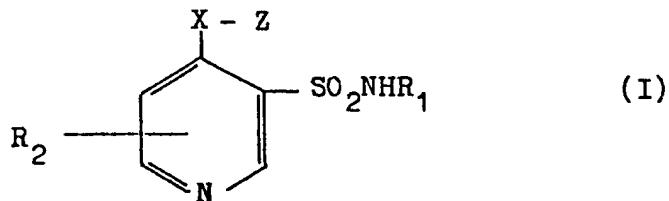
35

- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, kann Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein wie oben beschriebener Phenylrest sein;
4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann R₁ außerdem ein Wasserstoffatom bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI:



in welcher X, Z und R₂ die angegebene Bedeutung haben, oder ein N-Oxid einer solchen Verbindung, mit einem Alkancarbonsäureanhydrid der Formel (R₄-CO)₂O oder (R₅-CO)₂O, oder mit einem Alkancarbonsäurechlorid der Formel R₄COCl oder R₅COCl, in welchen R₄ und R₅ die angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt.

15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:



oder eines N-Oxids einer derartigen Verbindung, in welcher X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thiogruppe darstellt,

R₁ eine Gruppe der Formel R₃NHCO bedeutet, wobei R₃ eine C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe sein kann, oder eine Gruppe der Formel R₄CO (III), in welcher R₄ ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist,

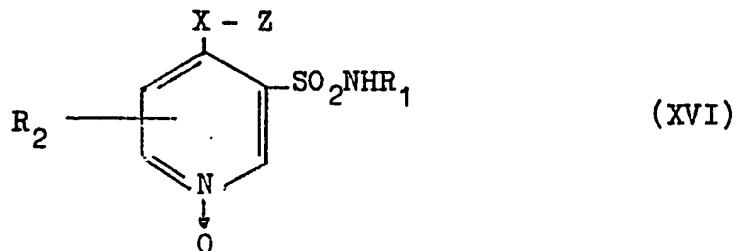
R_2 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein durch eine oder mehrere C_1-C_4 -Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen, oder durch ein oder mehrere Halogenatome substituierter Phenylrest bedeuten,

wobei desweiteren zu beachten ist, daß

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R_1 , R_2 , R_3 und R_4 alle oben angegebenen Bedeutungen haben können;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe bedeutet, Z nur ein wie oben beschriebener Phenylrest sein kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein kann, wogegen R_1 außerdem eine Gruppe der Formel R_5CO (IV) bedeuten kann, in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein kann;
- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann R_1 außerdem ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I oder ein N-Oxid einer derartigen Verbindung, in welcher R_1 eine R_3NHCS -Gruppe darstellt, in einer wässrig-alkoholischen Natrium-karbonatlösung mit einem Überschuß von HgO umsetzt.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel XVI:



in welcher X eine Imino-, C_1-C_4 -Alkylimino-, Oxy- oder Thiogruppe darstellt,

R_1 eine Gruppe der Formel $R_3\text{NHCA}$ (II), in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R_3 einen $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet, oder eine Gruppe der Formel $R_4\text{CO}$ (III), in welcher R_4 einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellt,

R_2 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z eine $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl-, Methylfuryl- oder Pyridylgruppe oder einen durch eine oder mehrere $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen, oder durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest bedeuten,

wobei desweitern zu beachten ist, daß

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R_1 , R_2 , R_3 und R_4 sämtliche oben angegebenen Bedeutungen haben können;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, Z nur einen gegebenenfalls wie oben substituierten Phenylrest bedeuten kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein wie oben beschriebener Phenylrest sein kann, wogegen R_1 desweitern eine Gruppe der Formel IV:

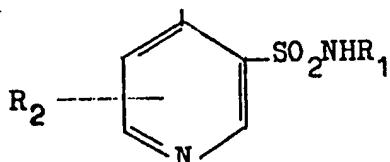
$R_5\text{CO}$ (IV),

in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein kann, bedeuten kann;

- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann R_1 außerdem ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV sein, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der

Formel I:

X - Z



(I),

- 2516025

34

in welcher X, Z, R₁ und R₂ die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Metachloro-peroxybenzoësäure umgesetzt.

17. Neue Pyridinderivate nach Anspruch 1, im wesentlichen, wie in den Beispielen 1 bis 92 beschrieben.
18. Verfahren zur Herstellung der neuen Pyridinderivate nach einem der Ansprüche 1 und 2, im wesentlichen, wie in den Beispielen 1 bis 92 beschrieben.

509845/1034

ORIGINAL INSPECTED